

DERWENT- 1999-186218

ACC-NO:

DERWENT- 199919

WEEK:

COPYRIGHT 2006 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Treatment of frequent urination or urinary incontinence -
comprises use of effective ingredient of potential
dependent T type calcium channel inhibitor having more
potent inhibition of rhythmical contraction of bladder

PATENT-ASSIGNEE: NIPPON KAYAKU KK[NIPK]

PRIORITY-DATA: 1997JP-0144503 (May 20, 1997)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
JP <u>11035483</u>	A February 9, 1999	N/A	004	A61K 045/00

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
JP 11035483A	N/A	1998JP-0128463	May 12, 1998

INT-CL A61K031/415, A61K031/445 , A61K031/495 , A61K045/00 ,
(IPC): C07D235/14 , C07D295/12

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 11035483A

BASIC-ABSTRACT:

Treatment of frequent urination or urinary incontinence comprises the use of an effective ingredient of a potential dependent T type calcium channel inhibitor, particularly (1S,2S)-2-[2-[[3-(2-benzimidazolyl)propyl-]methylamino]ethyl]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxy acetate (I), 7-[4-(4,4'-difluorobenzohydryl)piperazino-1-methyl]-2-[(2- -hydroxyethyl)amino]-4-isopropyl-2,4,6-cycloheptatrien-1-one (II), flunarizine, phenytoin, penfluridol, fluspirilene or their salts.

USE - The agents are used for treatment of frequent urination or urinary incontinence.

ADVANTAGE - The agents have more potent inhibition of rhythmical contraction of bladder.

CHOSEN- Dwg.0/0

DRAWING:

TITLE- TREAT FREQUENT URINE URINE INCONTINENCE COMPRISE EFFECT
TERMS: INGREDIENT POTENTIAL DEPEND TYPE CALCIUM CHANNEL INHIBIT
MORE POTENCY INHIBIT CONTRACT BLADDER

DERWENT-CLASS: B05

CPI-CODES: B06-D05; B07-D05; B07-D09; B07-D11; B14-L06; B14-N07D;

CHEMICAL- Chemical Indexing M2 *01* Fragmentation Code F011 F014
CODES: F017 F433 G013 G015 G019 G100 H1 H181 H2 H201 H4 H401 H421
H6 H601 H602 H608 H643 H685 H8 M1 M113 M121 M132 M150 M280
M311 M314 M321 M332 M343 M344 M353 M373 M391 M413 M431
M510 M521 M533 M540 M630 M640 M650 M782 M903 M904 P510
P723 Markush Compounds 199916-ACT01-K 199916-ACT01-M
199916-ACT01-T

Chemical Indexing M2 *02* Fragmentation Code F011 F014
F553 G013 G019 G037 G112 G571 H1 H102 H161 H182 H2 H202 H4
H401 H481 H6 H601 H608 H642 H8 J5 J561 M1 M121 M129 M132
M139 M150 M210 M213 M232 M240 M281 M311 M312 M321 M322
M332 M342 M343 M373 M383 M391 M392 M413 M431 M510 M521
M532 M541 M630 M640 M650 M782 M903 M904 P510 P723 Markush
Compounds 199916-ACT02-K 199916-ACT02-M 199916-ACT02-T

Chemical Indexing M2 *03* Fragmentation Code D012 D711
G021 G033 G038 G222 H1 H103 H181 H6 H601 H641 J0 J011 J2
J271 M210 M211 M213 M232 M240 M262 M273 M281 M311 M312
M313 M321 M332 M342 M373 M393 M412 M431 M511 M520 M531
M540 M630 M640 M650 M782 M903 M904 P510 P723 Markush
Compounds 199916-ACT03-K 199916-ACT03-M 199916-ACT03-T

Chemical Indexing M2 *04* Fragmentation Code F011 F014
F553 G010 G013 G019 G100 H1 H182 H2 H202 H6 H601 H608 H642
H7 H721 M1 M121 M132 M150 M280 M311 M313 M321 M332 M342
M343 M373 M392 M413 M431 M510 M521 M533 M540 M782 M903
M904 P510 P723 Specfic Compounds 08335K 08335M 08335T

Chemical Indexing M2 *05* Fragmentation Code C017 C100
C720 F011 F014 F553 G010 G013 G019 G100 H1 H182 H2 H202 H6
H601 H608 H642 H7 H721 M1 M121 M132 M150 M280 M311 M313
M321 M332 M342 M343 M373 M392 M411 M431 M510 M521 M533

REFERENCE COUNT:

5

THERE ARE 5 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS
RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT

L40 ANSWER 4 OF 13

ACCESSION NUMBER:

DOCUMENT NUMBER:

TITLE:

HCAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN

1999:104627 HCAPLUS

130:205140

Potential-dependent, T-type calcium channel inhibitors
for treatment or prevention of pollakiuria or urinary
incontinence

Narita, Kazuhisa; Koga, Ichiro; Okada, Atsushi
Nippon Kayaku Co., Ltd., Japan

Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 4 pp.
CODEN: JKXXAF

Patent

Japanese

1

INVENTOR(S):

PATENT ASSIGNEE(S):

SOURCE:

DOCUMENT TYPE:

LANGUAGE:

FAMILY ACC. NUM. COUNT:

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.

KIND

DATE

APPLICATION NO.

DATE

JP 11035483

A2

19990209

JP 1998-128463

19980512

PRIORITY APPLN. INFO.:

JP 1997-144503

A 19970520

AB Potential-dependent, T-type calcium channel inhibitors e.g. [1S,
2S]-2-[[3-[2-benzimidazolyl]propyl]methylamino]ethyl]-6-fluoro-1,2,3,4-
tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetate and 7-[4-[4,4'-
difluorobenzohydryl]piperadino-1-methyl]-2-[[2-hydroxyethyl]amino]-4-
isopropyl-2,4,6-cycloheptatrien-1-one for treatment or prevention of
pollakiuria or urinary incontinence are claimed.

IT

220873-01-8
RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological
study, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES
(Uses)

(potential-dependent, T-type calcium channel inhibitors for treatment
or prevention of pollakiuria or urinary incontinence)

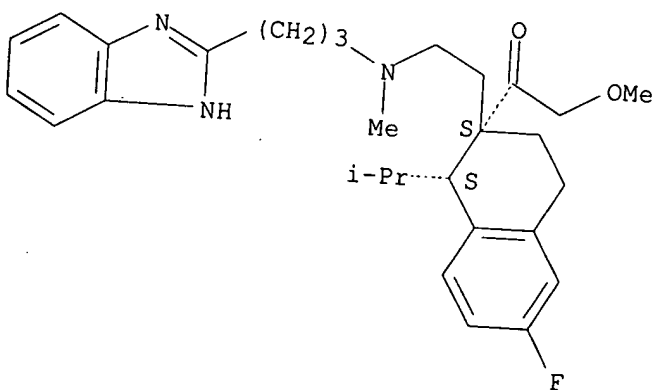
RN

CN

220873-01-8 HCAPLUS

Ethanone, 1-[(1S,2S)-2-[[3-(1H-benzimidazol-2-
yl)propyl]methylamino]ethyl]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1-methylethyl)-
2-naphthalenyl]-2-methoxy- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



.40 ANSWER 5 OF 13
CCESION NUMBER:

HCAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN
1998:721683 HCAPLUS

Searched by Paul Schulwitz 571-272-2527

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-35483

(43)公開日 平成11年(1999)2月9日

(51)Int.Cl. ⁴	識別記号	F I
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00
31/415	A C V	31/415 A C V
31/445		31/445
31/495	A E D	31/495 A E D
// C 0 7 D 235/14		C 0 7 D 235/14

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 4 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平10-128463	(71)出願人	000004086 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
(22)出願日	平成10年(1998)5月12日	(72)発明者	成田 和久 埼玉県加須市川口1-8-11
(31)優先権主張番号	特願平9-144503	(72)発明者	古賀 一郎 埼玉県与野市上落合6-11-15
(32)優先日	平9(1997)5月20日	(72)発明者	岡田 敦 埼玉県蕨市北町2-9-35
(33)優先権主張国	日本 (J P)		

(54)【発明の名称】 頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤

(57)【要約】

【課題】既存薬より有用な頻尿又は尿失禁治療又は予防剤を提供すること。

【解決手段】電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物を有効成分として含む頻尿又は尿失禁の治療又は予防剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物を有効成分とする頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤。

【請求項2】化合物が(1S, 2S)-2-〔2-〔(3-(2-ベンズイミダゾリル)プロピル)メチルアミノ〕エチル〕-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソプロピル-2-ナフチルメトキシアセテート、7-〔4-(4, 4'-ジフルオロベンゾヒドリル)ピペラジノ-1-メチル〕-2-〔(2-ヒドロキシエチル)アミノ〕-4-イソプロピル-2, 4, 6-シクロヘプタトリエン-1-オン、フルナリジン、フェニトイン、ペンフルリドール、フルスピリレン又はその薬理学的に許容しうる塩である請求項1の頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物を有効成分とする頻尿又は尿失禁の治療又は予防剤に関する。本発明の治療または予防剤は脳血管障害、パーキンソン病、膀胱炎、前立腺肥大、前立腺癌、脊髓障害、脊椎疾患、日常生活活動低下等によって又は骨盤内手術後に引き起こされる頻尿又は尿失禁に有効である。

【0002】

【従来の技術】電位依存性T型カルシウムチャネル阻害剤、例えばフルナリジンは脳代謝賦活剤として、フェニトインは抗てんかん薬として、臨床で使用されて、その他の電位依存性T型カルシウムチャネル阻害剤は狭心症、心不全、高血圧症等の循環系薬や向精神薬等として開発が進められている。また、頻尿・尿失禁治療剤に用いられる薬剤として、抗コリン(ムスカリン)剤やα受容体刺激剤、抗うつ剤、エストロゲン製剤、自律神経調整剤あるいはマイナートランキライザー等が使用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、頻尿・尿失禁の治療又は予防剤に主に使用されている抗コリン剤は口渇、便秘等の消化器症状また排尿困難、尿閉等の排尿障害が副作用として多く発生する。これらの副作用は患者のQOLにおいて満足できないものであり、副作用のない頻尿・尿失禁の治療又は予防剤の開発が強く望まれている。また、加齢に伴うヒト膀胱平滑筋の変化でアトロピン抵抗性収縮の増加が認められ高齢者の尿失禁においては、抗コリン作用を有する薬剤だけでは効果が不十分であると考えられ臨床の場に於いて新しい治療法が求められている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物につ

いてラット摘出膀胱平滑筋に対するカルシウム拮抗作用とラット律動性膀胱収縮に対する作用を種々検討した結果、頻尿と尿失禁の治療または予防剤として有用であることを見出し本発明を完成した。

【0005】即ち、本発明は(1)電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物を有効成分とする頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤、(2)化合物が(1S, 2S)-2-〔2-〔(3-(2-ベンズイミダゾリル)プロピル)メチルアミノ〕エチル〕-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソプロピル-2-ナフチルメトキシアセテート、7-〔4-(4, 4'-ジフルオロベンゾヒドリル)ピペラジノ-1-メチル〕-2-〔(2-ヒドロキシエチル)アミノ〕-4-イソプロピル-2, 4, 6-シクロヘプタトリエン-1-オン、フルナリジン、フェニトイン、ペンフルリドール、フルスピリレン又はその薬理学的に許容しうる塩である上記(1)の頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤、に関する。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明の治療剤又は予防剤の有効成分としては、電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物であればいずれも使用でき、特に限定されず、例えば前記(2)に示した化合物が挙げられる。

【0007】薬理学的に許容しうる塩としては、塩基性化合物の場合は、塩酸、硫酸等の鉱酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩等が挙げられ、酸性化合物の場合は、アンモニウム塩、ナトリウム又はカリウム塩等のアルカリ金属塩、並びにマグネシウム又はカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。又、本発明で用いる化合物は溶媒と化合物の形をとってもよい。

【0008】これらの電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物は、必要により薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と組み合わせて、粉剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等に製剤することができる。製剤中の電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物の量は0.01~100重量%の範囲で有ることが好ましい。投与方法は、経口、直腸、鼻腔、局所(バツカル及び舌下を含む)、膺、膀胱、非経口(皮下、筋肉内、静脈内及び皮内を含む)及び経皮(軟膏、クリーム、貼付剤等)を含むいずれかの適切な経路で投与されうる。好ましい経路は、患者の症状及び年齢並びに治療する症状の状態によって決定される。投与量は投与経路、患者の年齢並びに治療すべき実際の症状等により異なるが、例えば成人に経口投与する場合、有効成分として1日0.1mg~2000mg、好ましくは1mg~100mgとすることができ、1日1~数

回に分けて投与できる。

【0009】

【実施例】

実施例1

in vitroにおけるカルシウム拮抗作用と in vivoの頻尿・尿失禁モデルに対する試験方法及び結果を示す。

1) ラット摘出膀胱平滑筋に対するカルシウム拮抗作用は阿部らの方法〔日薬理誌90, 33~40 (1987)〕に準じて行った。

2) 頻尿・尿失禁モデルとして排尿反射抑制作用は加世田らの方法〔臨床生理5, 540~547 (1975)〕に準じた律動性膀胱収縮に対する作用により確認した。

【0010】評価方法

1) ラット摘出膀胱平滑筋に対するカルシウム拮抗作用 Wistar系雄性ラットを放血致死後、開腹して膀胱全体を摘出し、カルシウム-freeのKrebs-Henzerite液中にて4×5~10mm程度の大きさの膀胱切片標本を作成した。37°CのKrebs-Henzerite液をマグヌス管中に満たした中に標本を吊るし、1gの負荷を掛けながら1時間平衡させ (1gの負荷は15分毎に3回掛ける)、70mM塩化カリウム水溶液で収縮させた後より実験を開始した。Krebs-Henzerite液及びカルシウム-freeのKrebs-Henzerite液でそれぞれ30分間ずつ洗浄した後、カルシウム-freeの70mM塩化カリウム液を加え、10分後から塩化カルシウム水溶液を累積投与した。これをコントロールとする。累積投与によるマグヌス管中のカルシウム濃度の変化は30μM、100μM、300μM、1000μM、3000μM、1mM、3mM、10mMとした。その後もう一度同じ操作を繰り返すが、被験薬の投与は塩化カルシウム水溶液の累積投与の10分前に行った。コントロールの10mM塩化カルシウム水溶液投与時の収縮力を100%とし、被験薬投与後の10mM塩化カルシウム水溶液投与時の収縮力との相対値(%)を求め、100%から引き*

ラット摘出膀胱平滑筋に対するカルシウム拮抗作用(%)

	Ca拮抗作用(%)	薬物濃度(M)
化合物1	52.6±6.9	10 ⁻⁵
化合物2	43.5±1.7	10 ⁻⁵
対照薬1	80.5±2.9	10 ⁻⁶
対照薬2	10.0±3.1	10 ⁻⁵
対照薬3	64.5±4.7	10 ⁻⁵

【0014】

※ ※【表2】

ラット律動性膀胱収縮に対する作用

	消失係数	dose (mg/kg i. v.)
化合物1	10.30	5.00

*た値をその被験薬の持つカルシウム拮抗作用とした。

【0011】2) ラット律動性膀胱収縮に対する作用

Wistar系雄性ラットをウレタン(1g/kg)の腹腔内投与によって麻酔した。動物の腹部を正中切開して膀胱を露出した後、膀胱頂部に小切開を施し、ポリエチレンチューブのカテーテルを挿入して結紮し、他端は膀胱内圧測定用に圧トランスデューサーに接続した。尿道及び輸尿管を結紮して、暫時標本を放置させた後、一方の輸尿管の結紮部より膀胱側に挿入したカテーテルを介して膀胱内に加温した生理食塩水を膀胱の律動性収縮が得られるまで注入し、この時の膀胱内圧の変化を圧トランスデューサーを介してレコーダー上に記録した。心拍数の測定も同時に行った。薬物は総頸静脈より投与した。薬物の効果は、律動性膀胱収縮の延長係数であらわした。

延長係数=投与後収縮間隔の最大値/投与前10分間収縮間隔の平均値

【0012】〔被験化合物〕

化合物1: 塩酸フルナリジン

20 化合物2: 7-[4-(4,4'-ジフルオロベンゾヒドリル)ピペラジノー1-メチル]-2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-4-イソプロピル-2,4,6-シクロヘプタトリエン-1-オン

対照薬1: ベラパミル

対照薬2: フラボキセート

対照薬3: プロピベリン

化合物1はJ. Physiol. London, in pressにより、また化合物2はEuropean Journal of Pharmacology, 257 (1994) 203~210頁により電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用を有することが知られている。1)の方法で上記被験化合物を用いて行った評価結果を表1に、また、2)の方法で行った評価結果を表2に示す。

【0013】

【表1】

(4)

特開平11-35483

5				
化合物2	6.93±	3.60	5.00	
対照薬1	5.83±	1.91	1.25	
対照薬2	4.73±	0.88	5.00	
対照薬3	6.86±	1.53	5.00	

6

*ベラパミルは、副作用（徐脈作用）が強く投与量が制限される。

【0015】

*を示したことから、頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤

【発明の効果】既存薬より強い律動性膀胱収縮抑制作用*

として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
C07D 295/12

識別記号

F I
C07D 295/12

A